Ueber

die Wirkung des Lobelins

auf den

thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

W. Rönnberg,

Assistenzarzt im 2. Grossherzogl. Mecklenb. Dragoner-Regiment Nr. 18.

Rostock.

Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.

1880.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553624_0163

Herrn

Gymnasial-Director Dr. Meyer

in Parchim

als Zeichen treuer Liebe und Verehrung

gewidmet.

Ausgehend von der in den neueren pharmakologischen Untersuchungen vielfach zu Tage tretenden Thatsache, dass die Gifte aus der Gruppe der Pflanzenalkaloide unter sich entweder auffallende Analogien oder aber einen ausgesprochenen Antagonismus der Wirkung auf die thierischen Organismen zeigen, veranlasste mich Herr Professor Schmiedeberg in Strassburg, unter seiner Leitung im dortigen pharmakologischen Laboratorium unter diesem Gesichtspunkte einige Versuche über die Wirkungen des Lobelins, des Alkaloids der Lobelia inflata, anzustellen, um dann durch eine Vergleichung der etwa gefundenen Wirkungen mit denen anderer Alkaloide vielleicht ähnliche Beziehungen der Analogie oder des Antagonismus constatiren zu können, — Beziehungen, welche über diese Substanzen und ihr Verhalten zu den thierischen Geweben mehr Licht auszubreiten im Stande wären. Ein grosser Theil der nachfolgend geschilderten Versuche wurde im physiologischen Institut des Herrn Professor Aubert in Rostock angestellt, und verfehle ich nicht, beiden Herren Institutsvorständen auch an dieser Stelle meinen Dank für ihre bereitwillige Unterstützung meiner Arbeiten auszusprechen.

Ueber die Wirkungen der Lobelia inflata resp. des Lobelins sind bis jetzt wenige Untersuchungen angestellt worden und die spärlichen Angaben darüber, die noch dazu meistens nur aus dem therapeutischen Gebiete, sind von ziemlich zweifelhaftem Werthe und lauten vielfach widersprechend.

Ein kurzer Ueberblick über die wenigen mir bekannt gewordenen Angaben wird dies zur Genüge erkennen lassen; die englische und amerikanische Literatur, welche noch Einiges enthalten könnte, war mir leider zum Theil nicht zugänglich.

Die bemerkenswerthesten Mittheilungen macht Barrallier (des effets physiologiques et de l'emploi thérapeutique de la Lobelia inflata in Bulletin de thérap. Janv. 30, Févr. 15. 1864). Ihm zufolge haben (bis 1864) über die Lobelia inflata gearbeitet Procter, Reinsch, Colhoum, Bastick.

Nach Procter's Analyse enthält, wie Barrallier angiebt, das Kraut der Lobelia inflata 1. ein flüchtiges, riechendes Oel, 2. ein giftiges Alkaloid, das Lobelin, 3. eine eigene Pflanzensäure, die Lobeliasäure, 4. ein festes, fast farbloses Oel; ausserdem Gummi, Harz, Chlorophyll, Cellulose, Kali- und Natron-Salze, Eisenoxyd. Reinsch bestimmt die im Kraute enthaltene Lobelinmenge auf $^1/_5$ %.

Die Darstellung des Lobelins geschieht nach Procter auf folgende Weise: das trockene Kraut wird mit Alkohol extrahirt, welches vorher mit etwas Essigsäure angesäuert worden; die abgegossene Flüssigkeit wird zur Extractdicke eingedampft; dies Extract mit Wasser und Magnesia verrieben, dann filtrirt und das Filtrat mit Aether behandelt; aus der abgegossenen Flüssigkeit wird der Aether verdampft, der Rückstand mit sehr verdünnter Schwefelsäure behandelt, mit Thierkohle entfärbt, diese Lösung mit Magnesia übersättigt, dann filtrirt, mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung abgegossen; nach Verdampfung des Aethers aus derselben bleibt dann das Lobelin zurück. Aehnlich ist eine von Barrallier ebenfalls erwähnte, von Bastick ausgeführte Darstellungsweise.

Die Eigenschaften des Lobelins werden als denen des Hyoscyamins ähnlich, die Substanz als ein uncrystallisirbares, viscöses Oel von gelblicher Farbe und stark alkalischer Reaction angegeben (Barrallier, a. a. O.); dieselbe schwimmt, demselben Gewährsmann zufolge, auf Wasser und ist von leicht aromatischem Geruch, der

Geschmack ist scharf und an Taback erinnernd. Das Lobelin ist schon bei nicht sehr hoher Temperatur flüchtig; löslich ist dasselbe am leichtesten in Alkohol, weniger leicht in Aether, kaum in Wasser; durch kaustische Alkalien wird dasselbe leicht zersetzt; es bildet Salze mit Schwefelsäure, Salzsäure und Salpetersäure, die crystallisirbar und leicht löslich sind; das essigsaure Salz ist nicht crystallisirbar; die Salze vertragen Siedehitze.

Ueber die Wirkungen stellte Barrallier eine Reihe von Versuchen an, und zwar am Menschen, leider aber nicht mit der reinen Substanz, sondern mit der Lobelia-Tinctur; dennoch verdienen die so gewonnenen Resultate hier erwähnt zu werden, da ausser dem Lobelin in der Lobelia inflata, wie es scheint, keine weitere giftige Substanz anzunehmen ist und, wie ich gleich bemerken will, die Beobachtungen Barralliers in den Hauptsachen mit den von mir bei Application des Lobelins vorzugsweise an Thieren gemachten übereinstimmen und so geeignet erscheinen, das Gesammtbild der Wirkungen dieses Stoffes zu vervollständigen.

Barrallier liess von der Lobeliatinctur (Herb. Lobel. infl. 120,0; Alkohol dilut. 900,0) 1,0 bis 2,0 Gramm nehmen als einmalige Dosis. Unter den beobachteten Wirkungen unterscheidet er zweierlei Gruppen: specielle, d. h. direct von der Lobelia herzuleitende und accessorische, d. h. secundär dazugetretene; zu den ersteren rechnet er: Dysphagie, Constrictionsgefühl des Thorax und Larynx, (constriction thoracique et laryngée) Erschwerung der Respiration, Unregelmässigkeit der Herzbewegungen und des Pulses, verminderte Pulszahl; ferner Eingenommenheit des Kopfes, Kopfschmerz, Schlafsucht, Erweiterung der Pupille. Zu den accessorischen Phänomenen wird gerechnet: Muskelschwäche, Verdauungsstörungen, als Nausea, Appetitlosigkeit, Leibschmerzen, Durchfall.

Zur Deutung und Erklärung aller dieser Erscheinungen nimmt Barrallier in Uebereinstimmung mit Dr. Noach in Leipzig an, dass die Lobelia inflata speciell einwirkt „sur

le principe d'innervation du pneumo-gastrique.“ Die Erscheinungen sind augenscheinlich die Folge „d'une perversion des fonctions que le nerf pneumo-gastrique et son associé le spinal, tiennent sur leur dépendance, tels que phonation, respiration, circulation;“ die Gehirnerscheinungen kommen von Störungen, welche das Herz und die Lungen erfahren. Die Anorexie, Leibschmerzen, Durchfall sind secundäre Einwirkungen des gestörten Pneumo-gastricus.

Ausser der Wirkung der Lobelia inflata erwähnt Barrallier in Bezug auf diejenige des Lobelins noch eines Versuchs von Procter. Dieser brachte 1 Gran (0,06) Lobelin in Wasser gelöst (?) in den Magen einer Katze; dieselbe fiel augenblicklich bewegungslos in Prostration und blieb eine Stunde lang so liegen; die Pupille war erweitert, das Thier war nach 15 Stunden noch nicht ganz erholt, kein Erbrechen, kein Durchfall.

Soweit die Angaben Barralliers über physiologische Verhältnisse; alle übrigen Angaben betreffen, soweit sie mir zu Gesicht gekommen sind, die therapeutische Anwendung der Lobelia; nachfolgend das Wichtigste davon: Barrallier (a. a. O.) empfiehlt die Lobelia bei allen dyspnoetischen Krankheitsformen, ferner bei Convulsionen, Tetanus, Chorea. Ebenso auch Bower (The Lancet Novbr. 1838) und Letheby (London Medical Times and Gazette May 1854). Zuerst soll die Lobelia von Cutler und zwar gegen Asthma angewandt sein. Alle diese Angaben entbehren mehr oder weniger einer exacten Grundlage, müssen also hier ferner aus dem Spiel bleiben.

Meine Versuche, auf die ich jetzt eingehe, galten zunächst der Reindarstellung einer für Versuche an Thieren hinreichenden Menge von Lobelin. Mit der Procter'schen Darstellungsmethode (cf. oben) unbekannt, versuchte ich zuerst, das Alkaloid durch Petroleumaether aus der Herb. Lobl. infl. (ich habe stets nur amerikanisches Präparat in Original-Packeten verwandt) zu extrahiren, doch ergab sich, dass das Lobelin hierin nicht löslich ist. Mit Aether,

gelang die Extraction; aus der durch Chlorophyll grün gefärbten und noch viele andere Substanzen enthaltenden Lösung wurde das Lobelin durch Schütteln mit sehr verdünnter Salzsäure in das salzsaure Salz übergeführt, der Aether dann abgegossen, die saure Lösung durch Zusatz von kohlensaurem oder doppelt kohlensaurem Natron alkalisch gemacht, das Alkaloid durch Schütteln dieser Flüssigkeit mit Aether wieder in ätherische Lösung übergeführt und so lange dies Verfahren wiederholt, bis die Substanz gehörig isolirt und gereinigt war; die letzte, geringere Aethermenge, in der das Alkaloid gelöst, wurde verdampft und so das Lobelin rein dargestellt. Zur Extraction grösserer Mengen von Lobelinkraut zeigte sich jedoch diese Methode nicht geeignet, da allzu grosse Aethermengen erforderlich waren und mit geringeren Mengen auch bei Zuhülfenahme von Apparaten, wie der Mohr'sche Extractions-Apparat, unverhältnissmässig viel Zeit aufgewendet werden musste; in grösserem Maassstabe wurde daher die Extraction mit Alcohol vorgenommen; nachdem aus dem Extract die Hauptmasse des Alkohols verdampft worden, wurde der Rest mit sehr verdünnter Salzsäure behandelt, und nachdem er hiermit gehörig erschöpft, unter derselben Anwendung von Aether und kohlensaurem Natron die Darstellung in der oben angegebenen Weise zu Ende geführt. Ein ebenso gutes Präparat erhält man auch, wenn man statt mit Aether oder Alkohol zu extrahiren die Herb. Lobel. mehrere Tage lang mit durch Schwefelsäure angesäuertem Wasser maceriren lässt, eindampft, alkalisch gemacht, mit Aether schüttelt und so fort, und habe ich auch dies Verfahren öfter angewandt.

Das von mir gewonnene Lobelin stimmt in seinen Eigenschaften mit dem von Barrallier beschriebenen (cf. oben) im wesentlichen überein; dasselbe ist eine gelbliche Substanz, die bei gewöhnlicher Temperatur und in ganz trockenem Zustande eine wachsartige Consistenz besitzt, erhitzt verflüchtigt es sich zu stechend scharf riechenden Dämpfen; der Geruch der Substanz ist scharf

und aromatisch, der Geschmack beissend, es bleibt lange ein unangenehm kratzendes Gefühl im Schlunde zurück. Crystalle ist es mir nicht gelungen weder von dem Alkaloid noch von seinen Salzen darzustellen. Versuche über die Löslichkeit ergaben, dass das Lobelin in Alkohol am leichtesten, in Aether leicht, in kaltem Wasser wohl gar nicht, in heissem wenig löslich ist, in Benzin, Chloroform, Petroleum-Aether dagegen unlöslich; ebenso ergab sich, dass es durch Destillation aus alkalisch gemachter Lösung nicht darstellbar ist. Das salzsaure Lobelin ist in Aether, Alkohol und Wasser leicht löslich und stellt nach Verdampfung seines Lösungsmittels ebenso wie das reine Lobelin einen amorphen Körper von Syrup bis Wachsconsistenz dar. Die folgenden von Mayer (Vierteljahrschrift für Pharmacie XV, 233) angegebenen chemischen Reactionen habe ich bei meinen Präparaten bestätigt gefunden: Kaliumbijodid giebt mit Lobelin in wässeriger oder saurer Lösung einen braunrothen Niederschlag. Quecksilberchlorid giebt keinen Niederschlag; Kaliumquecksilberjodid giebt einen blassgelben, im Ueberschuss und in Kalilauge wenig löslichen Niederschlag; Goldchlorid giebt einen blassgelben, in Salzsäure unlöslichen Niederschlag.

Zu den folgenden Versuchen an Thieren ist das Lobelin in genau neutralisirter Lösung des salzsauren Salzes angewendet worden, die in den Versuchen angegebenen Dosen beziehen sich jedoch auf berechnete Mengen des reinen Alkaloids.

I.

Vergiftungserscheinungen im Allgemeinen.

Um über die Richtung, in welcher das Lobelin seine Wirksamkeit auf den thierischen Organismus entfaltet, eine Vorstellung zu gewinnen als Anhalt für methodische Untersuchungen, stellte ich zunächst am Frosch und am Hunde einige allgemeine Vorversuche an und kam dabei zu den folgenden Ergebnissen:

Injicirte ich mittelst einer graduirten Injectionspipette etwas salzsaures Lobelin der beschriebenen Lösung einem

Frosch in einen seitlichen Schenkel-Lymphsack und beobachtete dann das Verhalten des Thieres unter einer Glasglocke, so zeigte sich zunächst nichts Auffallendes, der Frosch sprang in der Glocke hin und her und war offenbar bestrebt zu entfliehen; bald wurde er jedoch ruhiger und führte nach nicht langer Zeit überhaupt keine freiwilligen Bewegungen mehr aus, liess sich vielmehr in jede auch die unnatürlichste Stellung und Lage bringen und verharrte in dieser; gegen Berührung und gelindes Kneipen mit einer Pincette zeigte er hingegen sich sehr empfindlich, endlich jedoch nahm diese abnorme Empfindlichkeit wieder ab und sank unter die Norm, schliesslich traten unvollvollkommene und unbehülfliche Bewegungen und zuletzt gänzliche Lähmung der Extremitäten auf. Alle diese Erscheinungen verschwanden jedoch wieder im Verlauf einiger Stunden. Beim Frosch ergaben also die Vorversuche: 1. eine anscheinend lebhaft gesteigerte Reflexerregbarkeit; 2. Willenlosigkeit, documentirt durch absolutes Verharren in jeder auch der unnatürlichsten Lage; 3. schliessliche Unempfindlichkeit und Lähmung der Extremitäten.

Beim Hunde, dem ich das Gift ebenfalls subcutan in das Unterhaut-Zellgewebe des Bauches applicirte, trat sofort nach der Injection heftiges Keuchen und beschleunigte Respiration auf; nach einigen Minuten Lecken der Schnauze, Uebelkeit, Würgen und mehrmaliges heftiges Erbrechen in regelmässigen Pausen; schliesslich noch Somnolenz, unsicherer Gang, Unempfindlichkeit gegen Hautreize, nach einigen Stunden völlige Erholung.

An der Hand dieser Daten stellte ich nun genauere Versuche an über die Wirkungen des Lobelins auf die verschiedenen Körpersysteme bei Säugethieren und Fröschen und in einem Versuche auch am Menschen.

II.
Wirkungen auf das Gehirn.

Als solche glaube ich die in den Vorversuchen beim Frosch besonders deutlich hervorgetretenen Erscheinungen,

des Mangels jeglicher freiwilligen Bewegungen, des Verharrens der Thiere in jeder noch so unbequemen Stellung, Erscheinungen, welche den an decapitirten Fröschen beobachteten völlig gleich sind, bezeichnen zu müssen und fasse dieselben kurz unter der Bezeichnung Willenlosigkeit zusammen.

Diese Willenlosigkeit ist ohne Ausnahme in sämmtlichen Versuchen, die ich mit Fröschen angestellt habe, zur Beobachtung gekommen und gebe ich über diejenigen Versuche, in denen ich den ersten Eintritt der Willenlosigkeit genau controlirt habe, die folgende Zusammenstellung:

Tabelle I. **Willenlosigkeit nach Lobelin.**

Nr.	Lobelin Dosis in mg.	Eintritt der Willenlosigkeit in Min. nach der ersten Vergiftung.	Berechnete Mittelwerthe		Bemerkungen.
			mg.	Min.	
1.	1	15	1	15	Angaben der Dosis wie 4 + 4 bedeuten, dass 2 Injectionen zu 4 Mgrm. stattgefunden haben. Es hat sich herausgestellt, dass die Wirkung des Lobelins keine cumulative ist, es würde daher eine Summirung der Dosen zu falschen Schlüssen Veranlassung geben.
2.	3	10	3	10	
3.	3	10	4	8	
4.	4	8	5	6,5	
5.	4 + 4	8	8	5	
6.	4	8			
7.	5	5			
8.	8	5			

Es ergiebt sich hieraus, dass die Willenlosigkeit eine mit Regelmässigkeit auftretende Wirkung des Lobelins ist, deren Eintritt um so früher erfolgt, je grösser die angewandte Dosis war.

Dieselbe Wirkung tritt auch beim Menschen und beim Säugethier auf, wenn auch entsprechend der höheren

Organisation dieser Wesen nicht so rein und exact. Ich nahm successive 11 mg. salzsaures Lobelin in wässeriger Lösung und verspürte danach ein unangenehmes Gefühl von Druck und Eingenommenheit im Kopfe und verfiel schliesslich sogar in einen soporösen Zustand (cf. Anhang, Versuch Nr. 1).

Bei Hunden riefen Dosen von 2 bis 6 mg. keine ähnlichen Symptome hervor; nach allmäliger subcutaner Injection von im Ganzen 24 mg. trat bei einem Hunde von 12,5 Ko. ein eigenthümlich schwankender Gang mit gespreizten Beinen auf bei gesenktem Kopf und eingezogenem Schwanz, Erscheinungen, die man, die gewöhnliche Gangweise des Hundes in Betracht ziehend, recht wohl als cerebrale Depression deuten könnte. Bei Katzen habe ich deutliche Gehirnsymptome nicht auftreten sehen, trotzdem ist nicht ausgeschlossen, dass solche vorhanden waren, da grade bei diesen Thieren sehr früh andere violente Intoxicationserscheinungen, insbesondere heftiges Erbrechen (cf. unten) auftreten, welche alle anderen etwa vorhandenen Symptome zu verdecken geeignet erscheinen Bei Kaninchen sind cerebrale Erscheinungen der in Rede stehenden Art, der grossen Indolenz dieser Thiere wegen nicht zu constatiren.

III.
Wirkungen auf das Rückenmark.
(Sensibilität und Motilität.)

Das Lobelin entwickelt, wie schon die Vorversuche vermuthen liessen, eine ausgeprägte Nervenwirkung, vor allem auf dem Gebiete der Reflexerregbarkeit. In dem am Menschen angestellten Versuche fehlen, vermuthlich weil der Grad der Intoxication nicht stark genug war, alle hierher zu rechnenden Erscheinungen, die Sinnes-, tactilen und thermischen Empfindungen blieben völlig unverändert (cf. Anhang, Versuch Nr. 1), ebenso ergaben sämmtliche Säugethierversuche kein positives Resultat: in 6 an Hunden mit subcutanen Lobelindosen von 2—36 mg., 2 an Katzen mit 8 mg., 4 an Kaninchen mit 17—35 mg.

angestellten Versuchen zeigte die Reflexerregbarkeit keine unzweifelhafte und messbare Veränderung.

Anders beim Frosch. Bei diesem erleidet die Reflexerregbarkeit unter dem Einfluss des Lobelins constante Veränderungen, die sich als anfängliche Steigerung und nachherige Herabsetzung bis zur völligen Lähmung charakterisiren. Die folgende auf sämmtliche Versuche ausgedehnte Uebersicht lässt dies zur Genüge erkennen:

Tabelle II. **Verhalten der Reflexerregbarkeit nach Lobelin.**

Nr.	Dosis in mg.	Eintritt der Steigerung Min. post. Inject.	Eintritt der Verminderung.	Eintritt der Lähmung.	Bemerkungen.
1.	1/3 + 1	38			
2.	2	56			
3.	3 + 2		35		
4.	3		30		
5.	3		20	25	
6.	4	5	10		
7.	4 + 5	5	beobachtet.	beobachtet.	
8.	4 + 4	3	6	25 links; 8 rechts.	Injection rechte Schenkelhaut.
9.	5	5	12	beobachtet.	
10.	5	8		31	
11.	8 + 5	5	90	180	
12.	10			29	
	Berechnete Mittelwerthe:				
	1—2	47			
	3—10	5	29	58	

Diese Resultate sind den über die Wirksamkeit des Lobelins in verschiedener Dosis bei Fröschen angestellten Versuchen entnommen. Dieselben sind in folgender Art angestellt: Dem Frosche wurde die Lobelindosis in einem der Lymphsäcke des Rückens (mitunter auch eines Schenkels, cf. Nr. 8) mittelst einer graduirten Pipette oder einer Pravaz'schen Spritze injicirt, der Frosch sodann unter eine Glasglocke gesetzt und sein weiteres Verhalten beobachtet. Die Reflexerregbarkeit wurde durch die Constatirung der stärkeren oder schwächeren, resp. früheren oder späteren Reaction auf gelindes Kneipen der Phalangen der Hinterbeine durch eine gewöhnliche anatomische Pincette geprüft. Wenn somit der Maasstab der Reflexerregbarkeit in diesen Versuchen auch nur auf subjectiver Schätzung beruht, so können doch, da alle Versuche von demselben Untersucher angestellt sind und übereinstimmende Resultate ergeben haben, die gefundenen Mittelwerthe als richtig betrachtet werden und dürfte daher als Resultat feststehen: dass das salzsaure Lobelin bei Fröschen in Dosen von 1—2 mg. an sich auf die Reflexerregbarkeit wirksam zeigt, und zwar in Dosen unter 3 mg. dieselbe lediglich etwas erhöht, durchschnittlich in 47 Min. post injectionem; in Dosen von 3 bis 10 mg. die Reflexerregbarkeit constant erhöht, durchschnittlich bis zur 5. Min., herabsetzt bis zur 29., lähmt bis zur 58. Min. post injectionem.

Die bei Versuchen über Reflexerregbarkeit an Fröschen sonst übliche Eliminirung der Willens- oder Gehirnimpulse durch Decapitation oder Rückenmarksdurchschneidung hat in diesen Versuchen unterbleiben können, da das Lobelin selber, wie oben nachgewiesen, und zwar bei denselben Dosen in viel früherer Zeit als die gefundenen Veränderungen der Reflexerregbarkeit auftreten, absolute Willenlosigkeit hervorbringt. Zur Sicherstellung des obigen Resultats dienen die folgenden, lediglich zur Erforschung der Reflexerregbarkeit bei Einwirkung von Lobelin unternommenen Versuche. Zur Ausführung von exacten derartigen Versuchen können zur Auslösung der Reflexbewegungen

thermische, tactile und chemische Reize angewandt werden. Nach allen 3 Methoden habe ich Versuche angestellt und bin dabei zu dem Resultat gekommen, dass nur die chemischen Reize zuverlässige Werthe ergeben.

Die thermische Reizung wurde an Fröschen versucht, denen einige Stunden vorher das Rückenmark durchschnitten war und wurde ausgeführt durch Eintauchen eines aus einem Glastrichter mit weiter unterer Oeffnung heraushängenden Froschschenkels in Wasser von 40—50° C.: das Eintauchen wurde durch eine weiter unten beschriebene Hebelvorrichtung bewirkt. Die Zeit, welche zwischen Eintauchen und Zuckung des Schenkels verfloss, war stets inconstant: bei niederen Wärmegraden durch zu geringe Reizung, bei höheren durch auftretende Röthung und Entzündung, also Verbrennungserscheinungen der eingetauchten Theile (näheres über die Versuchsbedingungen siehe Anhang, Versuch Nr. 2).

Die mechanische Reizung wurde nach verschiedenen Methoden gleich erfolglos versucht. Die eine Methode bestand darin, dass durch die Last veränderlicher Gewichte ein Stift von ca. 5 mm. Durchmesser, der am Ende und unterhalb eines einarmigen Hebels befestigt war und durch eine eigene Vorrichtung stets vertical aufstossen musste, den Reiz ausübe; als Reizobject war die Schwimmhaut des rechten Beines und zwar der Raum zwischen der 1. und 2. Zehe gewählt; gespannt wurde dieselbe durch Anheftung der äussersten Zehen an ein in entsprechender Weite hufeisenförmig ausgeschnittenes Korkplättchen; der hierzu nöthige Nadelstich und der lose umgeschnürte baumwollene Faden übten, wie besonders constatirt wurde, keinerlei bleibenden Reiz aus; der Frosch war in Bauchlage mässig fest aufgebunden, am rechten Bein nur ganz lose, oberhalb des Knies, um ihn, wie sonst regelmässig geschieht, zu verhindern, bei erfolgender Reflexzuckung die Fessel des Vorderbeins oder das Korkplättchen abzuzerren. Die Unterlage bestand aus einer Holzplatte.

Das genaue Resultat so angestellter Versuche ist aus dem nachstehend aufgeführten Versuchsprotocoll ersichtlich:

Versuch Nr. 68. Ein Frosch, wie beschrieben vorbereitet.

Aufgelegtes Gewicht:	5,0	keine Zuckung.
	10,0	„ „
	20,0	„ „
	50,0	„ „
	100,0	„ „

Ein grösseres Gewicht war unthunlich, da es Quetschung verursachte.

Auch Stechen mit einer Stecknadel, welche an obigem Apparat angebracht wurde, führte wegen im Falle der Wirkung zugleich eintretender Verletzung der Haut zu keinem brauchbaren Resultat.

Auf aus verschieden abgemessenen Höhen herabfallende Hagelkörner verschiedener Grösse, wozu auch ein besonderer Apparat construirt wurde, erfolgte keine constante Reaction. Ebenso erwies sich eine in kleinen Zeitintervallen wiederholte dauernde Reizung mit dem oben beschriebenen Hebelapparat, welche mit Hülfe eines Kammrades versucht wurde, erfolglos.

Von Erfolg war dagegen die chemische Reizung durch Eintauchen des Schenkels eines durch Rückenmarksdurchschneidung willenlos gemachten Frosches in verdünnte Schwefelsäure. Die bezüglichen Versuche wurden mit den von Baxt und Meihuizen (Dr. Baxt, Reizung der Hautnerven des Frosches durch Schwefelsäure. Bericht der Königlich sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, 1871, IV. V. — Meihuizen, über den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks. Pflüger's Archiv VII, pag. 201) angegebenen Cautelen in folgender Weise angestellt. Nach Baxt ist nach Durchschneidung des Rückenmarks eine Pause von einer Stunde erforderlich, zwischen je 2 Eintauchungen müssen gleiche Pausen gemacht werden, ich wählte einen Zwischenraum von zwei Minuten; die Säure muss jedesmal erneuert werden, vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen müssen mehrere

Eintauchungen bis zur Constanz der Wirkungszeit gemacht werden; unter einem Gehalt der Tauchflüssigkeit von 3:10000 erfolgt keine Zuckung; ich nahm die Lösung im Verhältniss von 2:1000 aq. destill. Nach jeder Eintauchung muss nach Meihuizen der Schenkel mit Wasser abgespült werden, ich bewirkte dies durch eine Eintauchung in reines Wasser und nahm das herunterträufelnde Wasser mit etwas Fliesspapier ab. Als beste Stelle zur Durchschneidung des Rückenmarks ergab sich auch mir die Verbindungslinie der hinteren Ränder der Trommelfelle. Blutverlust ist bei dieser Operation zu vermeiden: die Befestigung des Frosches geschah in meinen Versuchen durch Hineinsetzen desselben in einen passenden Glastrichter, dessen Ausflussrohr abgesprengt und dessen untere Oeffnung soweit abgeschliffen war, dass ein Froschschenkel ohne mechanische Reizung aus derselben heraushängen konnte. Die Bestimmung der zwischen Reizung und Zuckung verflossenen Zeit geschah durch Zählung der Schläge eines Metronoms (120 in der Minute). Das Eintauchen in die Flüssigkeit geschah durch Hebelwirkung mittelst eines ohne Erschütterung in verticaler Richtung verschiebbaren Tischchens, auf welchem die Tauchflüssigkeit aufgestellt war. Das Gift wurde unter die Rückenhaut injicirt. Das Resultat der so angestellten Versuche ergiebt sich aus der Zusammenstellung der beispielsweise nachstehend in Tabelle III aufgeführten. (cf. auch Anhang, Versuch Nr. 3.)

Tabelle III.

Nr.	Min. nach Injectionen.	Metronomschläge.	Mittelwerthe (Metronomschläge).	Bemerkungen.
1.		10, 11, 10	10,3	Linkes Bein; ein mg. Lobelin; 2 Min. Pause zwischen 2 Eintauchungen. Zimmertemperatur 15,7° C.
	5	16, 15, 16	15,6	
	20	20, 22, 23	21,6	
	35	30, 26, 27	27,6	
2.		11, 10, 10	10,3	Wie 1.
	5	15, 15, 16	15,3	
	20	16, 16, 18	16,6	
	35	18, 16, 17	17	
3.		16, 16, 18	16,6	Zimmertemp. 17° C., sonst wie 1.
	5	27, 20, 30	25,6	
4.		11, 11, 10	10,6	Rechtes Bein; Zimmertemperatur 17° C., sonst wie 1.
	10	13, 16, 17	15,3	
	20	13, 17, 16	15,3	
	35	27, 25, 20	24	

Somit wird durch ein mg. salzsaures Lobelin die Reflexerregbarkeit des Frosches auf chemische Reize ungefähr auf die Hälfte herabgesetzt in 35 Minuten.

Die nun folgenden Versuche gelten der Localisirung der gefundenen Wirkung in einem bestimmten nervösen oder musculären Theile des bei der Auslösung von Reflexbewegungen thätigen Apparats.

Es wurde zunächst zur Entscheidung darüber, ob die Wirkung eine centrale oder peripherische sei, der etwaige Unterschied der Reaction eines vergifteten und eines durch Unterbindung von der Giftwirkung ausgeschlossenen Froschschenkels constatirt. Zu diesem Zwecke unterband ich den Versuchsthieren entweder die arteria cruralis oder die ganze untere Extremität einer Seite, unter Ausschaltung des n. ischiad., vergiftete das Thier durch Injection in einen Lymphsack, legte die nervi ischiadici frei, welche durch Bedecken mit einem Hautlappen vor Reizung durch Verdunstung oder mechanische

Insulten geschützt wurden und beobachtete dann die Wirkung durch electrische, von Zeit zu Zeit angestellte directe Nervenreizungen. Die electrische Reizung geschah theils durch tetanisirende Inductions-, theils durch einzelne Oeffnungsschläge; als Elemente wurden theils Grove'sche, theils Rollet'sche (cf. Untersuchungen aus dem Institut für Physiologie und Histologie zu Graz, 3. Heft 1873) Kupfer- und Zinkelemente verwandt. Diese letzteren Elemente zeichnen sich durch die besondere Constanz ihrer Stromstärke aus. Diese Stärke wurde bei den in Rostock angestellten Versuchen an einem einfachen Siemens und Halske'schen Multiplicator gemessen und sind in den folgenden Zusammenstellungen in Gradzahlen der Scala dieses Instruments angegeben. Alles Nähere ergiebt die folgende Tabelle IV. (cf. auch Anhang, Versuch Nr. 3.)

Tabelle IV.

Nr.	Dosis in mg.	Operation.		Wirkung auf den Nerven.		Wirkung auf den Muskel.	Bemerkungen.
1.	4	art. crur. dextr. unterbunden, beide n. ischiad. freigelegt.		r. u. l. kein Unterschied.		Reizbar.	Tetanisirende Inductionsschläge.
2.	5	wie 1.		wie 1.			wie 1.
3.	5	wie 1.		wie 1.			wie 1.
4.	6	Die r. Extremität unterbunden.		wie 1.			wie 1.
5.	6	wie 4.		wie 1.			wie 1.
6.	8	wie 4.	Norm.	Stromstärken: r. 22. l. 11.		mm. gastron. Stromstärken:	2 Elem. Grove = 43° Oeffnungsschläge.
			105 Min. post inj.	r. 6. l. Lähmung.	105 Min. p. i.	r. 24. l. 20.	
7.	8 + 5	wie 4.	Norm.	r. 17. l. 18.	152 Min. p. i.	r. 16. l. 16.	Gewicht d. Frosches 56,7; 2 Elem. Rollet = 29° Oeffnungsschläge.
			152 Min. p. i.	r. 20. l. 14.			

Nr.	Dosis in mg.	Operation.		Wirkung auf den Nerven.			Wirkung auf den Muskel.		Bemerkungen.
8.	8+5+5	wie 4.	Norm.	r. 14.	l. 17.				
			176 Min. p. i.	r. 7.	l. Lähmung.	176 Min. p. i.	r. 8.	l. 7.	Gew. d. Frosches 80,5, sonst wie 7.
9.	8 + 5	wie 4.	Norm.	r. 16.	l. 16.				
			240 Min. p. i.	r. 5.	l. 11.				Gew. d. Frosches 30,7.
10.	8+5+4	wie 4.	Norm.	r. 7.	l. 19.				
			210 Min. p. i.	r. 1.	l. 7.	210 Min. p. i.	r. 17.	l. 17.	wie 1.
11.	10	wie 4.	Norm.	r. 18.	l. 19.				Gew. d. Frosches 20,1. 2 Rollet–36° Oeffnungsschläge.
			180 Min. p. i.	r. 4.	l. 9.				
12.	10 + 5	wie 4.	Norm.	r. 5.	l. 12.				
			105 Min. p. i.	r. 6.	l. 11.				Gew. d. Frosches 15,3, sonst wie 11.

Das Resultat ist also, dass die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bis zur Lähmung, welche als Wirkung des Lobelins auftritt, sich entweder überhaupt nur, oder doch am stärksten zeigt an der dem vergifteten Blutstrom geöffneten Seite, — es sind also hierbei die peripheren, sei es musculären oder nervösen Apparate durch das Lobelin afficirt.

Zur weiteren Localisirung dieser Lobelinwirkung applicirte ich Lobelinlösung direct auf Nerven und auf Muskeln. Ich präparirte zu diesem Zweck den Gastrocnemius mit dem n. ischiad.; es wurde hierbei darauf geachtet, dass den freigelegten Nerv keine Zerrung und keine Reizung durch Vertrocknen an der Luft traf. Es wurde dann nach Beobachtung der normalen Reizbarkeit auf gemessene electrische Reize entweder der Nerv oder der Muskel in Lobelinlösung gelegt und nach gewissen Zeitintervallen die Reizbarkeit wiederum geprüft. Das Nähere ergiebt sich aus folgender Zusammenstellung.

Tabelle V.

Nr.	Concentration der Lösung.	Elemente.	Normale Zuckung (Stromstärken).	Versuchsbedingungen.	Min. p. inj.	Zuckung nach Lobelin (Stromstärken).	Bemerkungen.
1.	0.6 %	1 Grove 50°.	I. 48. II. 33.	nerv. ischiad. in Lösung. musc. gastr. in Lösung.	17 Min. 15 Min.	26 26	Reizung in allen Fällen vom nerv. ischiad. aus durch tetanisirende Inductionsschläge.
2.	0.6 %	1 Grove 20°.	I. 6½. II, 7.	musc. gastr. in Lösung. nerv. ischiad. in Lösung.	22 Min. 22 Min.	max. keine Zuckung. max. keine Zuckung.	musc. gastr. max. Zuckung.
3.	0.3 %	2 Rollet 30°.	I, 34. II, 21.	musc. gastr. in Lösung. nerv. ischiad. in Lösung.	67 Min. 42 Min.	wie 2. wie 2.	musc. gastr. 8. Zuckung.
4.	0.3 %	wie 3.	I. 35.	musc. gastr. in Lösung.	14 Min.	wie 2.	musc. gastr. 17. Zuckung.

Nach directer Einwirkung von Lobelinlösung auf die Musculatur und die in ihr enthaltenen nervösen Endapparate, sowie auch auf periphere Nervenstämme kann demnach durch electrische Reizung dieser Stämme eine Zuckung des zugehörigen Muskels nicht oder nicht in der normalen Weise bewirkt werden; die Musculatur selber aber bleibt reizbar (cf. Tabelle IV und V); — Das Lobelin bewirkt also diese Veränderung durch auf die Nervenendungen sowohl wie auf die Nervenstämme ausgeübte Einflüsse.

IV.

Herzwirkung.

Die Wirkung des Lobelins auf das Froschherz lässt sich kurz als Lähmung des Vagus charakterisiren. Die hierüber angestellten Versuche wurden in der Weise vorgenommen, dass nach Freilegung des Herzens und eines oder beider Vagi, dem Frosche eine Dosis Lobelin in einen Lymphsack injicirt und nun die Wirkung der Reizung des Vagus durch Inductionsströme geprüft wurde, es ergab sich, dass der auf electrische Reizung des Vagus zu erwartende Stillstand des Herzens unter der Einwirkung des Lobelins constant ausblieb. Das Nähere ergiebt die folgende Tabelle (cf. auch Anhang, Versuch Nr. 4).

Tabelle VI. **Vagus-Lähmung.**

Nr.	Lobelindosis in mg.	Eintritt der Lähmung. Min. p. inj.	Bemerkungen.
1.	1	22	
2.	1	7	
3.	0,5	3	
4.	1	37	
5.	0,5	6	
6.	8	beobachtet.	
7.	8	=	
8.	8 + 5	=	
9.	8 + 5	=	
10.	1	=	

Die Localisirung dieser Wirkung gelingt leicht mit Hülfe gleichzeitiger Application von Muscarin. Schmiedeberg (Ueber das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes) hat nachgewiesen, dass das Muscarin eine Reizung des peripheren Vagus-centrums im Herzen hervorruft, welche sich durch Stillstand des Herzens documentirt. Injicirte ich nun in obiger Weise vorbereiteten und mit Muscarin vergifteten Fröschen Lobelin, so hörte constant der Muscarinstillstand des Herzens wieder auf, und umgekehrt, trat derselbe bei mit Lobelin vergifteten Fröschen nicht oder erst spät und nach grossen Dosen auf. Die folgende Zusammenstellung lässt dies erkennen. (Vergl. auch Anhang, Versuch Nr. 4.)

Tabelle VII.

Nr.	Muscarin-stillstand.	Muscarinstillstand.	Contractionen nach Lobelin. Min. post. inj.
1.	2 + 1	beobachtet.	15
2.	3,5	=	Muscarinstillstand.
3.	3	=	5
4.	3	=	1
5.	3	=	20
6.	2 + 2	Puls 9 (Norm. 12).	120. Puls 12.
7.	2	beobachtet.	5
8.	2	=	3
9.	4 + 2	Puls 4 (13 normal).	80. Puls 5.
10.	3	beobachtet.	15
11.	0,5	=	4

Es lähmt also das Lobelin das im Herzen gelegene (periphere) Centrum des Vagus.

V.
Sonstige Wirkungen.

Unter den sonst noch beobachteten Wirkungen des Lobelins tritt besonders noch hervor das bei Hunden und Katzen beobachtete Erbrechen. Ich habe dasselbe in 7 Versuchen constatirt oder doch die Neigung dazu gesehen. Die Dosis und die Schnelligkeit der Wirkung ist aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich (cf. auch Anhang, Versuch Nr. 5.)

Tabelle VIII. **Erbrechen.**

Nr.	Dosis in mg.	Eintritt des Erbrechens (Min. post. applicat.).	Bemerkungen.
Mensch.			
1.	1 + 2 + 3 + 5	41 Min. Uebelkeit.	
Hund.			
2.	2 + 4	4 Min.	
3.	3	5 Min.	
4.	12	5 Min.	
5.	1/4 ven. crur.	1 Min. lecken.	
6.	1/4 ven. jugul.	sofort lecken.	
Katze.			
7.	10	5 Min. lecken u. würgen. 6 Min. Erbrechen.	
8.	unbestimmt.	5 Min. würgen. 8 „ Erbrechen.	

Die Pupille wird durch Lobelin verengert, ebenso wie durch Nicotin. -- Die Lumina der Gefässe des Kaninchenohres werden durch Lobelin erweitert, wie ich in den wiederholten Versuchen constatiren konnte. Zur Erklärung dieser Thatsache wäre die Annahme einer Lähmung des n. sympathicus zu machen.

Ueber die Veränderung des Blutdrucks unter Einfluss des Lobelins stellte ich 2 Kymographion-Versuche an. Dieselben ergaben bis 2 Min. post inj. (in die Jugularvene, ein mg.) ein Ansteigen, bis 5 Min. ein Abfallen der Druckcurve und sofort ein regelmässiges, etwa alle 5–10 Min. wiederkehrendes Steigen und Sinken, bei kleinem und doppelt frequentem Pulse. Controllversuche, die zur Erklärung dieser Erscheinung an nicht curaresirten Hunden angestellt wurden, ergaben, dass bei derselben Dosis zu derselben Zeit ein gleich frequenter Puls und Erbrechen auftrat; es liegt daher nahe, die aufgetretenen Druckschwankungen als durch Brechreiz bedingt aufzufassen.

Die gefundenen Wirkungen des Lobelins zeigen ebenso wie seine physikalischen und chemischen Eigenschaften eine auffallende Uebeinstimmung mit denjenigen der O freien Alkaloide, Nicotin, Coniin und Spartein. Es muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben, durch die Elementaranalyse und durch fernere Untersuchungen über Specialwirkungen des Lobelins genauen Aufschluss über die Constitution dieses Alkaloids und seine Analogien zu verwandten Körpern zu ertheilen.

Anhang.

Versuchs-Protocolle.

Nr. 1. Versuch am Menschen. Körpergewicht mit Kleidung 158 Pfund.

9h. 30m. Puls 80. Pupille im Licht 3—4, im Schatten 5—6 mm.
9h. 35m. Resp. 18.
45m. Körpertemperatur 37°, 0.
48m. 1 mg. Lobelin in salzsaurer Lösung eingenommen, unangenehm kratzendes Gefühl im Schlunde.
10h. Resp. 20, Temperatur 37°, 0.
10h. 49m. 2 mg. Lobelin, heftiges Kratzen.
10h. 57m. leichte Kolikschmerzen.
11h. 18m. Temperatur 37°, 0. Puls 76.
11h. 22m. 3 mg. Lobelin, Kratzen.
11h. 29m. Resp. 20, Temperatur 37°, 4.
11h. 42m. 5 mg. Lobelin heftiges Kratzen.
11h. 53m. Temperatur 37°, 3; geringe Eingenommenheit des Kopfes.
12h. 13m. Uebelkeit.
12h. 34m. breiiger Sthulgang.
12h. 36m. Puls 84. Frösteln, anhaltende Uebelkeit, leicht soporöser Zustand.
1h. 48m. 4 Tropfen tinct. Opii simpl.
4h. nach halbstündigem Schlaf völlig erholt. —

Nr. 2. Versuch über Reflexerregbarkeit auf thermische Reize.

Ein Frosch, dem vor 2 Stunden das Rückenmark durchschnitten, sitzt im Trichter, das linke Bein heraus;

keine willkürlichen Bewegungen. Zimmertemperatur 18°,8 C. Temperatur des Tauchwassers 40° C.; zwischen 2 Eintauchungen 2 Min. Pause; Metronom 120 Schläge.

Nr. der Eintauchung:	Zuckung nach Schlägen:
1.	6.
2.	12.
3.	56.
4.	38.
5.	48.
6.	38.
7.	80.
8.	133.
9.	38.
10.	43.
Resultat: Inconstante Werthe	—

Nr. 3. Versuch über Reflexerregbarkeit auf chemische Reize.

Ein Frosch, dem vor 2 Stunden das Rückenmark durchschnitten; keine willkürliche Bewegung. Concentration der Säurelösung 2:1000; zwischen 2 Eintauchungen 2 Min. Pause; jedes Mal neue Tauchflüssigkeit, Eintauchung in reines Wasser und Trocknung des Beins mit Fliesspapier. Zimmertemperatur 15°, 7 C. Frosch im Trichter, linkes Bein heraus. Metronomschläge 120 p. Min.

Nr. der Eintauchung:	Zuckung nach Schlägen:
1.	29.
2.	11.
3.	10.
4.	10.
5.	11.
6.	10.
Mittel:	10,3 Norm.

1 mg. Lobelin in den Rückenlymphsack injicirt.

Nr.	nach 5 Min.	nach 20 Min.	nach 35 Min.
1.	15.	22.	30.
2.	16.	20.	26.
3.	15.	22.	27.
4.	16.	23.	
Mittel:	15,6.	21,6.	27,6.

Nr. 4a. Vagus-Lähmung.

Ein Frosch, in Rückenlage aufgebunden; Vagus und Herz freigelegt.

5h. 20m. Vagusreizung ist wirksam.
28m. Injection von 1 mg. Lobelin. Puls 36.
32m. Vagusreizung wirkt noch.
35m. „ „ nicht mehr. Puls 36.
39m. Sinusreizung bewirkt keinen Stillstand.
6h. 44m. Herzschläge regelmässig.

Nr. 4b. Versuch über Herzwirkung in Combination mit Muscarin.

Ein Frosch, aufgebunden, das Herz freigelegt.

3h. 45m. Puls 12 ($^1/_4$ Min.)
3h. 57m. 3 mg. Lobelin injicirt.
4h. 20m. Puls 10.
4h. 55m. „ 12.
Application von 2 Tropfen Muscarinlösung.
5h. 15m. Herzstillstand.
5h. 20m. mehrere deutliche Herzcontractionen.
5h. 25m. Puls 6.
6h. 15m. regelmässige Contractionen.

Nr. 5. Brechwirkung beim Hunde.

Ein junger Hühnerhund, mit den Händen fixirt. Puls 32 ($^1/_4$ Min.), Athmung rasch und unregelmässig.

4h. Injection von 3 mg. Lobelin. Keuchen.
4h. 1m. 19 tiefe Athemzüge p. Min.
4h. 2m. Lecken de Schnauze.
3m. Athmung 15.
5m. Erbrechen.
6m. Erbrechen.
10m. Athmung 16.
25m. Völlig erholt.